

本邦の凍結融解未受精卵子の胚移植成績では、79%が単一胚移植で、胚移植あたり生産率 9.9%であることから³⁾、若年患者においては約 10 個の未受精卵子が凍結できれば理論的には十分な妊娠分娩が期待できる。高齢患者においては卵子の質の低下を考慮して 10 個以上の未受精卵子が必要となるが、高齢患者は卵巣刺激に低反応であることが多く、原疾患の治療に影響を与えない限られた期間に必要な卵子を凍結保存できる可能性は低くなる。

妊孕性保持のための卵巣凍結は全身麻酔下に腹腔鏡または開腹手術により卵巣を摘出して行うため、経腔的に卵胞を穿刺して採卵する未受精卵の凍結保存の方が侵襲度は低い。さらに、凍結融解未受精卵子による健常児出産例は世界中で 900 例以上の報告があり⁴⁾、一定の安全性も確認されている。また、卵巣組織凍結の場合は、解凍自家移植の際に疾患によっては悪性細胞の再移入の問題があるが²⁾、未受精卵凍結保存ではその問題を考える必要がない。一方卵巣組織凍結の利点は、未受精卵凍結保存時に多数の卵子を限定された期間に採取する際の卵巣刺激時に生じる一時的な血中エストロゲン濃度の上昇がない点である。しかし、卵巣刺激中のエストロゲン上昇が乳癌の増殖を促進させる可能性は動物実験にて示されているものの⁵⁾、実際の患者で影響があるかはエビデンスがない。卵巣組織凍結は多数の原始卵胞を含む卵胞を保存できることから、今後さらなる技術革新により解凍移植卵巣から多くの卵子が採取できる可能性がある。

未受精卵子の凍結保存の際には、第二減数分裂中期となり第一極体を放出して核成熟した MII 期の卵子が用いられる。複数の卵子を採取するためには卵巣刺激を行う必要であるが、未熟な GV 期卵子の凍結を目指せば、より早期に採卵が可能となり、治療開始の遅れやエストロゲン受容体陽性 (ER+) 患者へのエストロゲン暴露の減少が可能となる。また、卵巣過剰刺激症候群の発症頻度も低下する。しかし、現状では GV 期卵子の凍結融解は困難であり、解凍後の卵子は形態学的には正常な MII 期卵子に成熟するが、種々の染色体異常を生じるため⁶⁾、今後の技術発展が待たれる。

【検索式・参考にした 2 次資料】

PubMed にて、Breast Cancer, oocyte, cryopreservation のキーワードを用いて検索し、その中から重要と考えられるものを引用した。また、日本産婦人科学

会の平成 23 年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告 における「2010 年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および 2012 年 7 月における登録施設名」のうち、卵子凍結に関わる稿を二次資料として参考にした。

参考文献

- 1: Rudick B, Opper N, Paulson R, Bendikson K, Chung K. The status of oocyte cryopreservation in the United States. *Fertil Steril*. 2010 Dec;94(7):2642-6. (III)
- 2: Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013, in press (III)
- 3: 齊藤英和, 石原 理, 久具宏司, 榊原秀也, 澤倫太郎, 津田尚武, 阪埜浩司, 平原史樹. 平成23年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告 (2010年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および2012年 7 月における登録施設名). *日本産婦人科学会雑誌*. 2012 9月64巻9号:2110-2140 (III)
- 4: Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online*. 2009 Jun;18(6):769-76. (III)
- 5: Milliken EL, Lozada KL, Johnson E, Landis MD, Seachrist DD, Whitten I, Sutton AL, Abdul-Karim FW, Keri RA. Ovarian hyperstimulation induces centrosome amplification and aneuploid mammary tumors independently of alterations in p53 in a transgenic mouse model of breast cancer. *Oncogene*. 2008 Mar 13;27(12):1759-66. (III)
- 6: Van Blerkom J. Maturation at high frequency of germinal-vesicle-stage mouse oocytes after cryopreservation: alterations in cytoplasmic, nuclear, nucleolar and chromosomal structure and organization associated with vitrification. *Hum Reprod*. 1989 Nov;4(8):883-98. (III)

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	The status of oocyte cryopreservation in the United States.
著者名	Rudick B, Opper N, Paulson R, Bendikson K, Chung K.
雑誌名、年；巻；ページ	Fertil Steril. 2010 Dec;94(7):2642-6.
目的	To determine the current status of oocyte cryopreservation across the United States, and the perceived indications for its use.
研究デザイン	Cross-sectional survey of all IVF Centers in the United States.
エビデンスレベル	III
対象患者（疾患/病態）	IVF-ET patients
サンプルサイズ	282 centers
介入	NA
主要評価項目（エンドポイント）	Prevalence of oocyte cryopreservation, acceptable indications and age groups, number of oocyte cryopreservation cycles performed and thawed, fertilization and pregnancy rates, number of live births.
結果	Of 442 centers contacted, 282 (64%) responded in 49 states. In these centers 143 (51%) programs currently offer oocyte cryopreservation, with a geographic trend toward the western-located clinics. Of all programs, 36% offer oocyte cryopreservation only for cancer patients or as an alternative to embryo cryopreservation after IVF, whereas 64% of programs offer it electively in women of advancing maternal age. For elective indications, 87% of programs accept patients aged 35-37 years, 49% consider age 38-40 years as acceptable, whereas only 26% of programs cryopreserve oocytes beyond age 40 years. Three hundred thirty-seven live births resulting from 857 thawed cycles (39.3% pregnancy rate [PR]) were reported across all centers.
結論	Oocyte cryopreservation is offered in more than 50% of ART clinics in the United States. Most programs that perform oocyte cryopreservation for cancer indications offer it for elective delay of childbearing as well. These data suggest a growing acceptance for this technology within our field.
コメント	USA における凍結融解未受精卵子の臨床成績をまとめた報告である。年齢別の成績がない点が残念であるが、他施設での正しく抽出された成績である。
アブストラクト・フォーム作成者	河村和弘

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update.
著者名	Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K.
雑誌名、年；巻：ページ	J Clin Oncol. 2013 May 28. [Epub ahead of print]
目的	To update guidance for health care providers about fertility preservation for adults and children with cancer.
研究デザイン	Systematic review of the literature published from March 2006 through January 2013 was completed using MEDLINE and the Cochrane Collaboration Library.
エビデンスレベル	III
対象患者（疾患/病態）	NA
サンプルサイズ	NA
介入	NA
主要評価項目（エンドポイント）	An Update Panel reviewed the evidence and updated the recommendation language.
結果	There were 222 new publications that met inclusion criteria. A majority were observational studies, cohort studies, and case series or reports, with few randomized clinical trials. After review of the new evidence, the Update Panel concluded that no major, substantive revisions to the 2006 American Society of Clinical Oncology recommendations were warranted, but clarifications were added.
結論	As part of education and informed consent before cancer therapy, health care providers (including medical oncologists, radiation oncologists, gynecologic oncologists, urologists, hematologists, pediatric oncologists, and surgeons) should address the possibility of infertility with patients treated during their reproductive years (or with parents or guardians of children) and be prepared to discuss fertility preservation options and/or to refer all potential patients to appropriate reproductive specialists. Although patients may be focused initially on their cancer diagnosis, the Update Panel encourages providers to advise patients regarding potential threats to fertility as early as possible in the treatment process so as to allow for the widest array of options for fertility preservation. The discussion should be documented. Sperm and embryo cryopreservation as well as oocyte cryopreservation are considered standard practice and are widely available. Other fertility preservation methods should be considered investigational and should be performed by providers with the necessary expertise.
コメント	the American Society of Clinical Oncology (ASCO)のがん患者の妊孕性温存に関するガイドラインとそのUpdateである。
アブストラクト・フォーム作成者	河村和弘

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	平成23年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告（2010年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および2012年7月における登録施設名）
著者名	齊藤英和, 石原 理, 久具宏司, 榊原秀也, 澤倫太郎, 津田尚武, 阪埜浩司, 平原史樹
雑誌名、年；巻：ページ	日本産婦人科学会雑誌. 2012 9月 64巻 9号. 2110-2140.
目的	2010年分(2010年1月1日から同年12月31日までの期間)の体外受精・胚移植等の臨床実施成績について、全登録施設を対象に調査して集計結果を報告する。
研究デザイン	2010年1月1日から12月31日までに治療を開始したすべての症例を対象として、2010年1月1日より随時オンライン登録を受け付け、臨床実施成績を集計した。
エビデンスレベル	III
対象患者（疾患/病態）	体外受精胚移植および非配偶者間人工授精患者
サンプルサイズ	587施設
介入	NA
主要評価項目（エンドポイント）	非配偶者間人工授精(AID)の治療成績、体外受精・胚移植等の臨床実施成績
結果	別紙論文参照
結論	NA
コメント	2010年（最新）の本邦の体外受精・胚移植等の臨床実施登録の集計結果の報告である。年齢別の凍結融解未受精卵子の臨床成績はない。
アブストラクト・フォーム作成者	河村和弘

アブストラクト・フォーム (各引用文献につき各1枚作成)

文献タイトル	Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies.
著者名	Noyes N, Porcu E, Borini A.
雑誌名、年；巻：ページ	Reprod Biomed Online. 2009 Jun;18(6):769-76.
目的	Over the past decade, the number of reported live births resulting from oocyte cryopreservation has rapidly increased. To appreciate the true number of children born, verified live births were tabulated and assessed.
研究デザイン	A literature search was performed; authors were then contacted to verify birth outcomes and provide updates.
エビデンスレベル	III
対象患者 (疾患/病態)	NA
サンプルサイズ	NA
介入	NA
主要評価項目 (エンドポイント)	A database including all verified live born infants was constructed.
結果	A total of 58 reports (1986-2008) were reviewed, which included 609 live born babies (308 from slow freezing, 289 from vitrification and 12 from both methods). Additionally, 327 other live births were verified. Of the total 936 live borns, 1.3% (12) were noted to have birth anomalies: three ventricular septal defects, one choanal and one biliary atresia, one Rubinstein-Taybi syndrome, one Arnold-Chiari syndrome, one cleft palate, three clubfoot and one skin haemangioma. Compared with congenital anomalies occurring in naturally conceived infants, no difference was noted.
結論	With more live born data accumulating, this procedure may become mainstream as a fertility preservation option, particularly for women diagnosed with malignancy requiring cytotoxic therapy. A registry would help to assure the safest, most expeditious development of this technology.
コメント	1986-2008 年間に凍結融解未受精卵子により出生した児に対する先天性異常の発症をまとめた報告である。少なくとも先天異常に関しては自然妊娠にて出産した児と発症頻度は同等との結果であった。
アブストラクト・フォーム作成者	河村和弘

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Ovarian hyperstimulation induces centrosome amplification and aneuploid mammary tumors independently of alterations in p53 in a transgenic mouse model of breast cancer.
著者名	Milliken EL, Lozada KL, Johnson E, Landis MD, Seachrist DD, Whitten I, Sutton AL, Abdul-Karim FW, Keri RA.
雑誌名、年；巻：ページ	Oncogene. 2008 Mar 13;27(12):1759-66. Epub 2007 Sep 24.
目的	Aneuploidy and genomic instability are common features of human cancers, including breast cancer; however, mechanisms by which such abnormalities develop are not understood. The exquisite dependence of the mammary gland on hormones for growth and development as well as hormonal contributions to breast cancer risk and progression. The aim of study is to assess the tumorigenic mechanisms in the breast considered in the context of hormonal stimulation.
研究デザイン	Animal studies
エビデンスレベル	III
対象患者（疾患/病態）	NA
サンプルサイズ	NA
介入	NA
主要評価項目（エンドポイント）	Analyses of transgenic mice that overexpress luteinizing hormone with subsequent ovarian hyperstimulation as a model to identify mechanisms involved in hormone-induced mammary cancer.
結果	Tumor pathology in these mice is highly variable, suggesting individual tumors undergo distinct initiating or promoting events. Supporting this notion, hormone-induced tumors display considerable chromosomal instability and aneuploidy, despite the presence of functional p53.
結論	The presence of extensive centrosome amplification in tumors and hyperplastic glands prior to tumor formation suggests that alterations in the ovarian hormonal milieu dysregulate the centrosome cycle in mammary epithelial cells, leading to aneuploidy and cancer.
コメント	LH 遺伝子過剰発現マウスを用いてホルモン誘導性乳腺腫瘍を形成するモデルマウスを作成し、その分子基盤を解析した論文である。このマウスでは血中エストロゲン、プロゲステロン、プロラクチンレベルが上昇しており、どのホルモンが特異的に作用して腫瘍形成を引き起こすのかは明らかでない。
アブストラクト・フォーム作成者	河村和弘

アブストラクト・フォーム (各引用文献につき各 1 枚作成)

文献タイトル	Maturation at high frequency of germinal-vesicle-stage mouse oocytes after cryopreservation: alterations in cytoplasmic, nuclear, nucleolar and chromosomal structure and organization associated with vitrification.
著者名	Van Blerkom J.
雑誌名、年；巻：ページ	Hum Reprod. 1989 Nov;4(8):883-98.
目的	The present report describes the application of a vitrification protocol for GV-stage laboratory-mouse oocytes and examines the effect of this method of cryo-preservation on (i) the frequency of post-thaw meiotic maturation and (ii) the organization and structure of the nucleolus, nucleus and cytoplasm during dehydration, rehydration and subsequent culture.
研究デザイン	Animal studies
エビデンスレベル	III
対象患者 (疾患/病態)	NA
サンプルサイズ	NA
介入	NA
主要評価項目 (エンドポイント)	Evaluate the effect of this method of cryo-preservation on (i) the frequency of post-thaw meiotic maturation and (ii) the organization and structure of the nucleolus, nucleus and cytoplasm during dehydration, rehydration and subsequent culture.
結果	After thawing and culture in vitro, > 90% of germinal-vesicle (GV)-stage mouse oocytes cryopreserved by vitrification, were capable of resuming meiosis and undergoing normal chromosomal and cytoplasmic maturation to metaphase II. This high frequency of development occurred against a background of profound alterations in the structure and organization of the cytoplasm, nucleus, nucleolus and chromatin during the dehydration stage of vitrification. Most, but not all, cytoplasmic and nuclear perturbations returned to a normal state during post-thaw culture. However, the results clearly demonstrate that vitrification is associated with chromosomal and cellular disorders that could adversely affect development after fertilization. Irreversible changes of potential developmental significance observed after vitrification at the GV stage include (i) premature chromosomal condensation, (ii) mixing of nucleoplasmic and cytoplasmic components prior to GV breakdown, and (iii) externalization of chromatin fragments into the cytoplasm after reformation of the oocyte nucleus, which shows the potential for the generation of fertilizable oocytes containing deleted segments of DNA.
結論	The potential for generating random deletions within chromosomes could have profound effects on the normality of development after fertilization.
コメント	マウス GV 期卵子をガラス化法により凍結解凍し、電顕レベルまでの染色体の構造異常の有無を解析している。GV 期卵では凍結解凍後は形態学的には正常な MII 期卵子に成熟するが、種々の染色体異常を生じるため、凍結保存には向かないとしている。
アブストラクト・フォーム作成者	河村和弘

CQ21 妊孕性保持を希望する乳癌患者に卵巣組織凍結は勧められるか？

【推奨グレード】 C1

「卵巣組織凍結保存と治療寛解後の組織移植は卵巣機能の回復と、その後の妊娠を十分に期待できる方法であるが、未だ試験的段階である。また、癌の卵巣転移や癌細胞の混入などのリスクに関しては十分な配慮が必要である。」

【背景・目的】

乳癌患者の妊孕性温存のため、原子卵胞をそのまま保存する目的で卵巣組織保存の研究が進められてきた。卵巣刺激を必要とせず、時期の制約もない方法として期待されている。現在までの報告と、これからの展望を検討する。

【解説】

Fabbri らは、過去 10 年間における乳癌患者に対する卵巣組織凍結保存の実績を報告した。対象患者 94 名、うち、48 名は化学療法前に組織採取し、全ての対象患者で卵巣組織に転移を認めなかった。凍結保存後の卵巣組織中の健常卵胞数は新鮮組織のそれらと変わらず、卵胞数は患者年齢の上昇と共に減少した。そのため、卵巣組織凍結保存は若年乳癌患者の妊孕性保持に極めて有用と結論している¹⁾。Donnez らは、妊孕性保持を希望する若年癌患者に対する異なる 3 チームでの卵巣組織凍結・融解組織移植の治療成績を解析した。卵巣組織凍結保存を行った 60 症例のうち、正所組織移植を行った後の妊娠成績は、11 名が妊娠し、そのうち 6 名が出産に至り、12 名の健児を得た。今後、凍結方法の改善、組織採取法、卵胞採取法、未熟卵採取などを考慮する必要があるとしている²⁾。Dolmans らは、15 年間の卵巣組織バンクの活動のレビューを行った。延べ 582 症例のうち、106 例は研究用、476 例は妊孕性保持目的で凍結保存を行っていた。476 例のうち、乳癌患者は 85 例で、卵巣組織中に悪性細胞は認めなかった。これまでに、11 名(乳癌患者は含まれず)で組織移植が行われ、5 名の健児と 1 例の継続妊娠が得られた。この方法は極めて安全で容易で、将来有望であると結論している³⁾。

卵巣組織凍結保存・融解組織移植の際の最重要課題は、悪性細胞の組織内混入・卵巣転移の存在である。Dolmans らによると、本レビュー論文において、乳癌においては、初期乳癌の卵巣組織内転移の存在や悪性細胞の混入のリスクは低く、その意味では安全性は高いと考えられる。しかし、進行癌では、転移のリスクは高く、病理組織学的に入念な検索が必要であるとしている⁴⁾。

技術的な問題点としては、移植後の血管新生、組織生着までの期間の卵巣組織虚血による

健常卵胞数の減少が問題である。この点を改善するために、Platelets rich plasma (PRP) を併用して、広靭帯後葉に卵巣組織を移植し、卵巣機能の迅速な回復とこの方法での妊娠例を得たと報告している⁵⁾。

悪性腫瘍患者の妊孕性保持のために、緊急生殖補助医療と卵巣組織凍結保存の有用性を比較検討したレビュー論文によると、若年女性で環境の整った状況にあれば、抗がん剤治療前の緊急体外受精・受精卵凍結保存は最も一般的で有用性が高い(“gold standard”)が、現在は、未受精卵凍結保存も有用となっている。卵巣組織凍結保存もその臨床的有効性を示す報告が増加しているが、個々の患者の病態、要望等に合わせた個別対応も必要であり、また、安全性の面からもさらなる検討が必要であり、未だ、卵巣組織凍結保存は試験的な取り組みとされている⁶⁾。これらの報告をまとめると、いずれも、妊孕性保持を望む悪性腫瘍患者(含む乳癌)において、卵巣組織凍結保存と治療寛解後の正所性、異所性組織移植は卵巣機能の回復、および、その後の妊娠を十分に期待でき、有用性の高い方法である。しかし、悪性病巣の卵巣内転移巣や悪性細胞の混入などのリスクに関しては十分な配慮が必要であり、また、組織の凍結、融解移植に関しても、未だ、試験的段階を超えておらず、今後のさらなる研究・発展が必要であろう。

【検索式・参考にした2次資料】

ご記入ください

[参考文献]

- 1) R. Fabbri, R. Vicenti, V. Magnani, G. Pasquinelli, M. Macciocca, I. Parazza, R. Paradisi, C. Battaglia, S. Venturoli: Cryopreservation of ovarian tissue in breast cancer patients: 10 years of experience: *Future Oncology*, 2012;8:1613-19
- 2) Donnez, J., Dolmans, M., Pellicer, A., Diaz-Garcia, C., Sanchez S., Schmidt, K., Ernst, E., Luyckx, V., Andersen, C.: Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation: *Fertility and sterility*, 2013; 99: 1503-13
- 3) Dolmans, M., Jadoul, P., Gilliaux, S., Amorim, C., Luyckx, V., Squifflet, J., Donnez, J., Van Langendonck, A.: A review of 15 years of ovarian tissue bank activities.: *Journal of assisted reproduction and genetics*, 2013; 30: 305-314
- 4) Dolmans, M., Luyckx, V., Donnez, J., Andersen, C. Y., Greve, T.: Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue: *Fertility and sterility*, 2013; 99:1514-22

- 5) Callejo, J., Salvador, C., González-Nuñez, S., Almeida, L., Rodriguez, L., Marqués, L., Valls, A., Lailla, JM.: Live birth in a woman without ovaries after autograft of frozen-thawed ovarian tissue combined with growth factors.: *J Ovarian Res.* 2013 May 7;6(1):33.
- 6) Chung, K., Donnez, J., Ginsburg, E., Meirow, D.: Emergency IVF versus ovarian tissue cryopreservation: decision making in fertility preservation for female cancer patients.: *Fertility and sterility*, 2013; 99:1534-42

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Cryopreservation of ovarian tissue in breast cancer patients: 10 years of experience
著者名	R. Fabbri, R. Vicenti, V. Magnani, G. Pasquinelli, M. Macciocca, I. Parazza, R. Paradisi, C. Battaglia, S. Venturoli
雑誌名、年；巻：ページ	Future Oncology, 2012; 8: 1613-19
目的	To present a decade of experience with ovarian tissue cryopreservation in breast cancer patients.
研究デザイン	
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	The safety of the procedure was histologically evaluated before and after freezing in 94 patients.
サンプルサイズ	
介入	Out of 94 patients, 48 prechemotherapy patients were randomly selected to determine stroma and follicle preservation and follicular density.
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	The ovarian tissue from 94 patients did not identify any micrometastases. After cryopreservation, morphology of the ovarian tissue and density of healthy follicles were similar in fresh and frozen tissue. Follicular density decreased with the increasing age of patients in both fresh and frozen tissue ($p < 0.0001$). A variation in follicular density was observed between fresh and frozen tissue ($p < 0.05$).
結論	These results suggest that ovarian tissue cryopreservation is highly feasible for preserving the fertility of young breast cancer patients.
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	見尾保幸

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation.
著者名	Donnez, J., Dolmans, M., Pellicer, A., Diaz-Garcia, C., Sanchez S., Schmidt, K., Ernst, E., Luyckx, V., Andersen, C.
雑誌名、年；巻：ページ	Fertility and sterility, 2013; 99: 1503-13
目的	
研究デザイン	Review Article
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	
サンプルサイズ	60 patients
介入	60 orthotopic reimplantations of cryopreserved ovarian tissue performed by three teams, as well as 24 live births reported in the literature to date.
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	Among the 60 patients, eleven conceived and six of those had already delivered twelve healthy babies.
結論	
コメント	In the future, we are looking to: 1) improve freezing techniques; and 2) enhance the "vascular bed" before reimplantation to increase pregnancy rates. On the other hand, cryopreservation of ovarian tissue may be combined with removal, via puncture, of small antral follicles, making it possible to freeze both ovarian tissue and isolated immature oocytes.
アブストラクト・フォーム作成者	見尾保幸

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Live birth in a woman without ovaries after autograft of frozen-thawed ovarian tissue combined with growth factors.
著者名	Callejo, J., Salvador, C., González-Nuñez, S., Almeida, L., Rodriguez, L., Marqués, L., Valls, A., Laila, JM.
雑誌名、年；巻：ページ	J Ovarian Res. 2013 May 7;6(1):33.
目的	Currently, cryopreservation of oocytes, embryos and ovarian tissue is considered the basis of fertility preservation programs for women with cancer and other diseases who are rendered sterile by gonadotoxic drugs or radiation. Numerous studies have confirmed that autograft of frozen-thawed ovarian tissue can restore ovarian function and fertility. A total of twenty-two live births have been reported but we still have to consider this technique as experimental. The main problem is that the implant undergoes ischemia until neoangiogenesis is restored, resulting in significant follicular loss. At the moment, there are numerous publications in different medical fields that publish successful experiences with plasma rich in platelets (PRP) in different clinical situations promoting angiogenesis. Thus, we considered the possibility of using it in the field of ovarian autologous transplantation in order to improve the vascularization of the implant and its quality. For this, both thawed ovarian tissue as practiced pockets on the rear side of the broad ligament which have been placed, have been impregnated with PRP. We can say that the implant treated in this way has had a rapid and successful response. We report a special interesting case because this is the first time that this technique is performed successfully in a woman without ovaries combined with growth factors to promote neoangiogenesis. Obviously, the results of the hormonal response come exclusively from the implanted tissue in these special conditions.
研究デザイン	
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	
サンプルサイズ	
介入	

主要評価項目 (エンドポイント)	
結果	
結論	We report the second pregnancy occurred after ovarian tissue cryopreservation for benign ovarian pathology after bilateral oophorectomy. Growth factors are used in combination with frozen-thawed ovarian tissue to boost neoangiogenesis. The result of this case was successful. However, more studies are required to determine whether the use of PRP represents a contribution.
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	

アブストラクト・フォーム (各引用文献につき各 1 枚作成)

文献タイトル	A review of 15 years of ovarian tissue bank activities.
著者名	Dolmans, M., Jadoul, P., Gilliaux, S., Amorim, C., Luyckx, V., Squifflet, J., Donnez, J., Van Langendonckt, A.
雑誌名、年；巻：ページ	Journal of assisted reproduction and genetics, 2013; 30: 305-314
目的	To review 15 years of activities in ovarian tissue cryobanking from medical database files, including patient indications, histological evaluation and clinical characteristics.
研究デザイン	Retrospective longitudinal analysis of data from an ovarian tissue bank in an academic hospital.
エビデンスレベル	
対象患者 (疾患/病態)	Five hundred and eighty-two patients had their ovarian tissue cryobanked between April 1997 and January 2012.
サンプルサイズ	Five hundred and eighty-two patients had their ovarian tissue cryobanked between April 1997 and January 2012.
介入	Analysis of cryobanking database:
主要評価項目 (エンドポイント)	Precryopreservation patient characteristics, indications and safety issues, laboratory files and postcryopreservation clinical data.
結果	Of the 582 patients who had their ovarian tissue cryopreserved, 106 patients donated for research purposes and 476 patients for fertility preservation and long-term cryopreservation. Clinical data analysis of the 476 patients revealed a mean age at the time of cryopreservation of 23 ± 8.5 years (range: 9 months - 39 years), with 96.2 % of subjects aged ≤ 35 years ($n = 458$). Among 391 cases of malignant disease, hematological malignancies (39.9 %, $n = 156$) and breast cancer (21.7 %, $n = 85$) were the two main indications. At histology, malignant cells were found in ovarian tissue from leukemia patients ($n = 3$) and non-Hodgkin's lymphoma patients ($n = 2$). Eleven patients underwent autotransplantation, resulting in 5 live births and 1 ongoing pregnancy.
結論	This is the largest and most comprehensive study to describe and analyze indications and clinical patient characteristics before and after ovarian tissue cryopreservation.
コメント	The procedure is safe, easy and promising. The database concept is a useful tool in patient selection for autotransplantation.
アブストラクト・フォーム作成者	見尾保幸

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各 1 枚作成）

文献タイトル	Emergency IVF versus ovarian tissue cryopreservation: decision making in fertility preservation for female cancer patients.
著者名	Chung, K., Donnez, J., Ginsburg, E., Meirow, D.
雑誌名、年；巻：ページ	Fertility and sterility, 2013; 99:1534-42
目的	
研究デザイン	Review article
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	
サンプルサイズ	
介入	This article describes a step-by-step approach to evaluation of the cancer patient and presents an accumulation of clinical experience with challenges unique to patients with breast cancer and leukemia.
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	
結論	
コメント	Current data on reproductive outcomes of fertility preservation techniques are examined, demonstrating increasing evidence that these techniques are becoming effective enough to offer routinely to patients facing gonadotoxic cancer therapies, including those still considered to be "experimental."
アブストラクト・フォーム作成者	見尾保幸

アブストラクト・フォーム（各引用文献につき各1枚作成）

文献タイトル	Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue.
著者名	Dolmans, M., Luyckx, V., Donnez, J., Andersen, C. Y., Greve, T.
雑誌名、年；巻：ページ	Fertility and sterility, 2013; 99:1514-22
目的	Risk of transferring malignant cells with ovarian tissue.
研究デザイン	Review article
エビデンスレベル	
対象患者（疾患/病態）	
サンプルサイズ	
介入	
主要評価項目（エンドポイント）	
結果	These pathologies, reviewed here in detail, are considered to be most at risk of ovarian metastasis.
結論	Autotransplantation of ovarian tissue appears to be safe in patients with low-stage breast cancer, but not with advanced-stage cancer.
コメント	
アブストラクト・フォーム作成者	見尾保幸

引用文献

検索キーワード : Ovarian tissue, cryopreservation, malignant disease

CQ22 乳がん患者に自然排卵による卵子獲得は勧められるか？

【推奨グレード】 C1

「自然周期採卵は乳がん患者に勧める第一選択肢ではない。」

【背景・目的】

乳がん患者は、手術あるいは化学療法までの限られた短い期間で妊孕性を温存する必要がある。また、ホルモン感受性のある腫瘍の場合、ホルモン値を考慮した治療法の選択が求められる。

この場合において、自然排卵による卵子獲得は勧められるかどうかを検討した。

【解説】

1. 不妊治療における自然周期採卵

英国の生殖補助医療に関する公的機関である HFEA ¹⁾ のホームページには、自然周期体外受精 (Natural cycle IVF) について、自然周期採卵は全く薬剤を使用せず、正常月経周期で一つの卵子を採取する方法と定義されている。さらに月経周期が正常で排卵が確実にあるものが対象で、個人的あるいは宗教的理由で余剰胚を欲しない場合、あるいは治療に必要な薬剤が使用できない場合など、特別な理由があるときは検討の余地があるとされている。

NICE clinical guideline 156 には、患者に自然周期の体外受精治療は勧めないと明記されている。²⁾

不妊治療において良好な成績を得るには、ある程度の卵子の数を必要とする。採卵できた卵子のうち成熟卵の比率が高い場合は妊娠率もよい。³⁾ そのうえ採卵できた卵子数と出生率は相関する。卵子数 15～20 個までは採卵数に比例して出生率は上昇し、多くの卵子獲得が有利となる。⁴⁾ 採卵後の体外培養での受精、胚分割、胚成熟の過程がうまくいかず脱落していく卵子を考慮すると、良好な胚を得るためには当然多くの卵子を必要とする。これらのエビデンスは一般の不妊治療において自然周期採卵を支持するものではない。

2. 時間的制約の考慮

高い妊娠率、効率的な妊孕性温存のためには、できる限り多くの卵子を獲得する必要がある。そのためには通常準備期間と卵巣刺激期間が必要である。しかし、妊孕性温存に限定した場合、癌治療の手術あるいは化学療法、放射線療法の日程から多くの場合通常の刺激は不可能であり、極めて限定された期間での採卵であれば自然周期採卵を選択せざるを得ない状況もあり得る。また、卵巣刺激を必要としない卵巣組織凍結も適応として考慮されるべきである。

3. エストロゲン値の制約の考慮

乳がん患者における卵巣刺激は多くの卵子を残すことができ、且つエストロゲンをあまり上げないという方法が推奨される。乳がん患者には、エストロゲンが上がり、しかも卵巣を刺激するという一方でアロマターゼ阻害剤のレトロゾールの使用が多く報告されてきた。^{5) 6)} どれだけの期間、どれくらいまでのエストロゲン上昇が許されるかについては、今のところエビデンスはない。自然周期採卵はエスト